UNTERSUCHUNG ÜBER DIE STIMULIERBARKEIT VON WACHSTUMSHORMON DURCH CLONIDINGABE BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

Franz Krupar

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0007

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität
München
Direktor: Prof. Dr. H.Hippius

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE STIMULIERBARKEIT VON WACHSTUMS-HORMON DURCH CLONIDINGABE BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Krupar
aus
München
1980

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. M. Ackenheil
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	3
3.	Zielsetzung	4
4.	Material und Methoden	5
4.1.	Zusammensetzung der Probanden	5
4.2.	Versuchsdurchführung	5
4.3.	Aufbau und Wirkungsweise von Clonidin	6
4.4.	Physiologie und Bestimmung von Wachstumshormon	1o
4.4.1.	Aufbau und Wirkung von Wachstumshormon	1o
4.4.2.	Sekretion von Wachstumshormon	12
4.4.3.	Bestimmung von Wachstumshormon	14
4.4.3.1.	Möglichkeiten zur Bestimmung von Wachstumshormon	14
4.4.3.2.	Prinzip des Radioimmunoassay	15
4.4.3.3.	Radioimmunologische Bestimmung von Wachstumshormon	16
4.4.4.	Bestimmung von Blutglucosekonzentration, Blutdruck und Körpertemperstur	17
5.	Ergebnisse	18
5.1.	Versuchsprotokolle	18
5.2.	Verhalten von Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglucose und Körpertemperatur nach Clonidingabe	32
5.3.	Werhalten der Wachstumshormonkonzentration im Serum nach Clonidingabe	36
5.4.	Nebenwirkungen	41

6. Diskussion 43

7. Zusammenfassung 47

8. Literaturverzeichnis 48

Lebenslauf

1. Einleitung

Seit etwa zehn Jahren werden bei Patienten mit depressiven Syndromen Veränderungen im neurohormonalen Sekretionsmuster beschrieben.
So fand sich bei schweren depressiven Erkrankungen eine Hypersekretion von Cortisol, die sich nach klinischer Erholung normalisiert. Auch der zeitliche Ablauf ist verändert. Während normalerweise die Corticosteroide in sieben bis acht täglichen Episoden mit einem Maximum zwischen fünf und acht Uhr sezerniert werden, ist bei schwer depressiven Kranken sowohl die Anzahl der Sekretionsphasen erhöht als auch die Plasmakortisolkonzentration zu Beginn und zum Schluß einer Phase. Speziell am späten Abend, wenn bei Gesunden die Sekretion minimal ist, wird Cortisol aktiv sezerniert. Da diese Veränderungen auch während des Schlafes persistieren, können sie nicht auf den mit der psychischen Symptomatik verbundenen Stress zurückgeführt werden. Hervorgerufen wird die Cortisolmehrausschüttung durch eine Hypersekretion von ACTH, die ihrerseits eine Hyperaktivität der CRH- (Corticotropin releasing hormone) sezernierenden Zellen wiederspiegelt. (53,54,56)
Neuropharmakologisch ist ein noradrenerges System im Gehirn nachgewiesen worden, das eine Hemmung der ACTH-Sekretion bewirkt. (55)
Es ist vorstellbar, daß die Cortisolüberproduktion bei depressiven Patienten durch eine Enthemmung der CRH-Sekretion entsteht, die wiederum über eine veränderte Reagibilität des zentralen noradrenergen Rezeptors zustande kommt.

Festgestellt wurden auch eine erniedrigte Plasma-LH-Konzentration bei Frauen mit unipolarer Depression in der Postmenopause; sowie eine verringerte TSH-Antwort auf Stimulation mit TRH (Thyreotropin releasing hormone), die allerdings nicht über einen zentralen alpha-Rezeptor zustande kommt, da die TSH-Stimulation mit TRH eine reine Hypophysenfunktion darstellt. (2)
Eine weitere Besonderheit bei depressiven Patienten ist die herabgesetzte Ausschüttung von HGH (Human growth hormone, menschliches Wachstumshormon) als Reaktion auf eine insulininduzierte Hypoglykämie, die ebenfalls durch einen zentralen noradrenergen Rezeptor mit Hemmung der hypothalamisch regulierten hypophysären HGH-Ausschüttung bestimmt wird. (13,52)

2. Problemstellung

Aus diesen Ergebnissen läßt sich eine Reihe von weiteren Fragestellungen ableiten:
Sind bestimmte Hormone als Parameter für die Beschaffenheit eines zentralen alpha-adrenergen Rezeptors heranziehbar?
Gibt es Substanzen, die auf die Sekretion dieser Hormone einen stimulierenden oder hemmenden Einfluß haben, der über den zentralen alpha-Rezeptor zustande kommt?
Ist mit Hilfe einer solchen Untersuchung eine neuroendokrinologische Differenzierung depressiver Zustandsbilder möglich?
In der internistischen, gynäkologischen und pädiatrischen Endokrinologie haben in den letzten Jahren Stimulations- bzw. Hemmteste wegen ihrer einfachen Durchführbarkeit und unübertroffenen Aussagekraft einen zunehmenden Stellenwert gewonnen bei Diagnosefindung, Diagnosesicherung und Therapie-(erfolgs)-Kontrollen, wie z.B. TSH-Stimulation durch TRH bei Schilddrüsenerkrankungen, Kortisolhemmung durch Dexametason bei Morbus Cushing, Prolaktinstimulation durch TRH bei Amenorrhoe bzw. Mikroadenom oder Tumor der Hypophyse, Gonadotropinstimulation durch GnRH (gonadotropin releasing hormone) bei Verdacht auf ovarielle Insuffizienz.
Diese unvollständige Auswahl möge die Bedeutung solcher Untersuchungen unterstreichen.

3. Zielsetzung

Ein zentraler alpha-adrenerger Stimulator ist das als Blutdrucksenker eingesetzte Clonidin, während - unter bestimmten noch zu nennenden Voraussetzungen - als empfindlicher Parameter für die Aktivität des im Hypothalamus liegenden alpha-adrenergen Systems die Sekretion von Wachstumshormon herangezogen werden kann.
Ziel dieser Arbeit ist es, als Grundlage für weitere Untersuchungen, erstmalig die Stimulierbarkeit von Wachstumshormon durch Clonidingabe bei körperlich und psychisch gesunden Probanden zu untersuchen.

4. Material und Methoden

4.1. Zusammensetzung der Probanden

Für den Versuch stellten sich sieben freiwillige Probanden (2 weiblich, 5 männlich,) im Alter zwischen 2o und 3o Jahren zur Verfügung. Sie waren körperlich und psychisch gesund, neben ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung wurden ein EKG angefertigt und Routinelaborwerte bestimmt (Blutstatus, Blutzucker, Leberwerte).

4.2. Versuchsdurchführung

Die Versuchspersonen kamen jeweils zu zweit (einmal alleine) am Morgen des Versuchstages um acht Uhr ausgeruht in die Klinik und legten sich in einem ruhigen Raum auf zwei bequeme Liegen.Die als venöser Zugang am Unterarm angelegte Braunüle wurde nach jeder Blutentnahme durch einige Tropfen Heparin-Kochsalzverdünnungslösung durchgängig gehalten. Eine Dauertropfinfusion erschien wegen möglicher Verdünnungseffekte weniger praktikabel.
Zu den Zeiten minus 6o und minus 3o Minuten vor Injektionsbeginn wurde Blut entnommen; sodann langsam über einen Zeitraum von zehn Minuten Clonidin (Catapressan ^{R}) in einer Dosis von o,15o mg injiziert und zu folgenden Zeiten nach Injektionsbeginn wieder Blut entnommen: 15, 3o, 45, 6o, 75, 9o, 1o5, 12o, 15o, 18o, 24o Minuten, (fünf und sechs Stunden). Im entnommenen Blut bzw. Serum wurden Blutzucker- und Wachstumshormonkonzentration gemessen. Zu den Blutentnahmezeiten wurden außerdem Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur bestimmt.

4.3. Aufbau und Wirkungsweise von Clonidin

Clonidin (Catapressan^{R}), chemisch ein 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorid mit folgender chemischer Formel, (Abb.1)

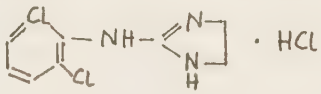

Abb.1: Strukturformel von Clonidin (5)

wurde ursprünglich mit dem Ziel synthetisiert und pharmakologisch geprüft, ein neues schleimhautabschellendes Mittel zu finden. Schon bei der ersten Versuchsperson, die sich zur orientierenden Prüfung einige Tropfen in die Nase träufelte, fiel eine starke, lang andauernde Sedation, Blutdrucksenkung, Bradykardie und Mundtrockenheit auf. Bei der weiteren Prüfung ergab sich, daß die Blutdrucksenkung unter allen genannten Wirkungen im Vordergrund stand, (22)

Höfke und Kobinger wiesen darauf hin, daß verschiedene Imidazolin-Derivate schon bei relativ geringen Änderungen ihrer chemischen Struktur vielfältige und sogar konträre Wirkungen zeigen. Während als Nasen- oder Augentropfen verwendete Imidazolin-Derivate, z.B. Rhinospray^{R}, Naphazolin, Tetryzolin und Xylometazolin vasokonstriktorische, pressorische Wirkungen haben, wirkt das Phentolamin blutdrucksenkend. (23)

Das älteste Imidazolin-Derivat, Tolazolin (Briscol^{R}), ein 2-Benzyl-2-Imidazolin-hydrochlorid (Abb.2),

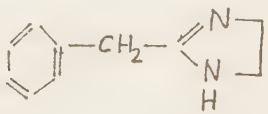

Abb.2 Strukturformel von Tolazolin (5)

führt durch Vergrößerung des Herzminutenvolumens zu einer Blutdrucksteigerung, Verstärkung der peripheren Durchblutung und Tachykardie und hebt die Wirkung von Clonidin dosisabhängig auf. Ein spezifischer Antagonismus beider Substanzen scheint vor allem dadurch gegeben, daß die durch Clonidin hervorgerufene erhebliche Sedation und Mundtrockenheit nach Gabe von Tolazolin rasch und vollständig verschwindet.
Berücksichtigt man die chemische Ähnlichkeit von Tolazolin und Clonidin, so scheint es gerechtfertigt als Arbeitshypothese einen Rezeptor zu postulieren, an dem beide Substanzen ihre Wirksamkeit konkurrierend entfalten.
Bezüglich des Zuckerstoffwechsels ergab sich weder bei Gesunden noch bei Diabetikern auf Einzeldosen von 1,2mg Clonidin oder Dauerbehandlung über mehrere Wochen mit Tagesdosen bis zu 1 mg eine Veränderung des Blutzuckerspiegels oder auch beim Abbau nach Glucosebelastung.(22)
Vegetative Funktionen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems werden uneinheitlich verändert, sodaß man annehmen kann, daß Sympathikus und Parasympathikus keinen entscheidenden Einfluß auf die Wirkungen des Clonidins haben. (61) Das Rückenmark und insbesondere ein funktionsfähiger Sympathikus sind jedoch notwendig um die peripheren Clonidinwirkungen hervorzurufen. An einem Tier, dessen Rückenmark ausgeschaltet wurde, wirkt Clonidin daher ebensowenig blutdrucksenkend, wie nach Sympathikusblockade. Auch Substanzen, die die Sympathikusaktivität herabsetzen, wie Reserpin und Alphamethyldopa, mildern den Clonidineffekt.(24)
Der gelegentlich zu beobachtende initiale Blutdruckanstieg auf Clonidingabe bei rascher Injektion erklärt sich aus dem peripher alpha-stimulierenden Effekt der Substanz mit verzögertem zentralen Wirkungseintritt.

Zentral appliziert ist die blutdrucksenkende Reaktion auf Clonidin im Tierversuch fünfzig mal stärker als nach peripherer Gabe.
Als zentraler Wirkort wurde an Katzen in erster Linie ein Bereich an der ventralen Oberfläche des Hirnstammes kaudal der Trapezoidkörper und lateral der Pyramiden (Nucleus paragigantozellularis)festgestellt. (7)
Den Verlauf des Blutsiegels nach einmaliger intravenöser Gabe von C^{14}-markiertem Clonidin im Tierversuch (o,1oo mg/kg), sowie oraler Gabe von o,39o mg beim Menschen zeigen Abbildung 3 und 4.(48)
Die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidin am Menschen geht aus einer Studie von Wing hervor. (67)
Bei extrem hohem Blutdruck wird Clonidin in Dosen von o,15 bis 4,8o mg täglich empfohlen. Bei einer Langzeittherapie wird durch plötzliche Erhöhung der Dosis keine weitere Blutdrucksenkung, sondern eher eine Erhöhung erreicht. Nach Absetzen der Clonidin-medikation über mehrere Monate fällt der Blutdruck nach Applikation einer einmaligen Testdosis von o,3 mg innerhalb von 3 Stunden deutlich ab. (Abb.5)

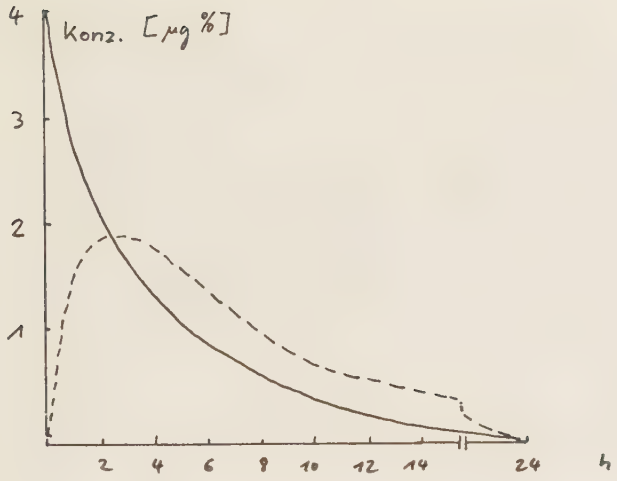

Abb.3 Verlauf des Blutspiegels nach einmaliger oraler (----) und intravenöser (——) Applikation von 100 µg/kg C-14 Catapresan an 5 Tieren (48)

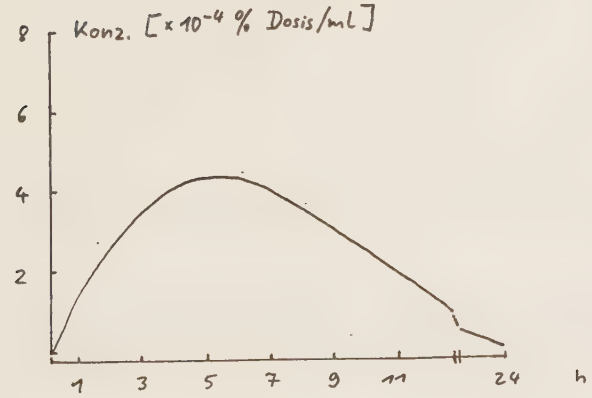

Abb.4 Verlauf des Plasmaspiegels von oral appliziertem C-14 Catapresan beim Menschen (48)

Auch die übrigen (Neben-) Wirkungen wie Sedation, Bradykardie und Mundtrockenheit lassen sich nach langer Dauermedikation nicht verstärken. Ob diese Resistenz gegen Clonidin in hohen Dosen bezüglich der hypotensiven Wirkung und des zentral hemmenden Effektes auf einer Toleranzentwicklung beruht wäre zu untersuchen. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß bei hohen Dosen überwiegend (zusätzlich) die peripheren Alpharezeptoren stimuliert werden. (9,27)

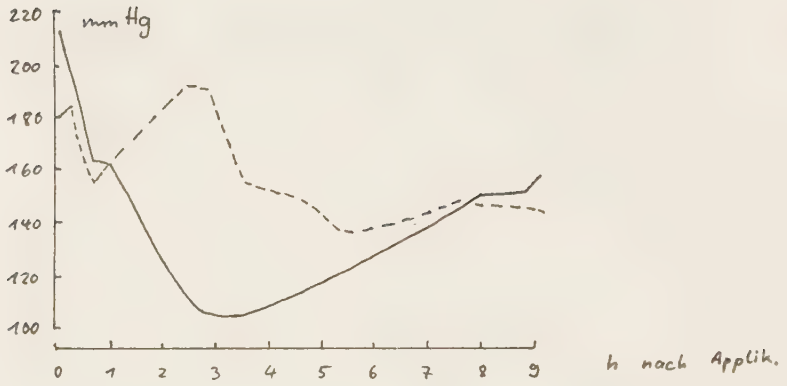

Abb.5 Systolischer Blutdruck nach Gabe von 1,5 mg Clonidin während der Dauermedikation (----) und nach einem therapiefreien Intervall von 8 Monaten nach der Gabe von o,3 mg Clonidin (———)
(nach Wing et al.)

4.4 Physiologie und Bestimmung von Wachstumshormon

4.4.1 Aufbau und Wirkung von Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (GH, growth hormone) bzw. somatotropes Hormon (STH) wird von den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens sezerniert und stellt als Vorrat einen erheblichen Prozentsatz (4-1o% bzw. 5-15 mg pro Drüse) des Gesamtgewichts der Drüse dar. Chemisch besteht es aus einem Polypeptid mit hunderteinundneunzig Aminosäuren mit zwei Disulfidbrücken und hat ein Molekulargewicht von 21ooo. 1967 gab Li erstmals eine mögliche Reihenfolge der Aminosäuren an. Die Synthese lieferte jedoch nur ein schwach wirksames Substrat. In einer kritischen Nachuntersuchung von Niall 1971 wurde die bis heute anerkannte Aminosäurensequenz des menschlichen Wachstumshormons aufgeklärt.(46)
Das Wachstumshormon zeigt eine starke Speziesspezifität hinsichtlich Struktur und Wirksamkeit, z.B. ist aus Rinderhypophysen gewonnenes Hormon beim Menschen wirkungslos; das Molekulargewicht des Hormons aus Schafshypophyse beträgt 48ooo und das vom Affen 25ooo.(28)
Die Wirkung des HGH ist anabol. Es fördert die Aktivität der Knorpelzellen und die Zunahme der Epiphysendicken. Dieser Effekt kommt durch eine eigene Substanz, den sulfation factor oder Somatomedin zustande, welcher bei hypophysären Zwergen nicht nachweisbar ist, jedoch kurze Zeit nach Injektion von HGH im Serum erscheint. Sein Molekulargewicht wird auf 4ooo geschätzt (Hall 1972). Es entsteht bei Durchströmung oder Inkubation von Rattenleber- oder nieren (in vitro) mit GH-haltigem Blut.(17)

Zur anabolen Wirkung von GH gehört auch die Förderung der Eiweißsynthese. Der Plasmagehalt an Aminosäuren und Harnstoff nimmt ab, die Stickstoffretention wird erhöht, das Eindringen von Aminosäuren in die Zellen (z.B. auch der Muskulatur) wird gefördert. Hierin besteht ein Synergismus zum Insulin, welches die Glucoseuttilisation fördert. Eine Zunahme der Muskelmasse wird zusätzlich bewirkt durch Anregung der Kernteilungen mit Erhöhung des Gehaltes an DNS (Desoxyribonucleinsäure). Des weiteren wirkt GH ketogen und lipolytisch (beta 1-Effekt), indem es bei Verabreichung einen Anstieg der freien Fettsäuren hervorruft und stellt in dieser Hinsicht einen Antagonisten zum Insulin dar.
Bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels wirkt GH ebenfalls insulinantagonistisch, diese Wirkung resultiert aus zum Teil gegensätzlichen Effekten. Durch Injektion von GH bei Hunden und Katzen kann ein Diabetes mellitus erzeugt werden.Beim Menschen setzt es Glucose aus der Leber frei. Es veringert die Wirkung des Insulins auf die Zellpermeabilität und Phosphorylierung von Glucose, eine Wirkung, deren Zustandekommen auch durch die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma denkbar wäre.Andererseits reizt GH das Pankreas zur Abgabe von Insulin, fortgesetze Verabreichung führt zur Schädigung der beta-Zellen.
Gefördert wird auch die Calciumresorption aus dem Gastrointestinaltrakt, die Hydroxyprolin-, Natrium- und Kaliumausscheidung.(64)
GH wird schnell, wahrscheinlich in der Leber abgebaut, die biologische Halbwertszeit beträgt beim Menschen etwa 2o - 3o Minuten; die täglich produzierte HGH-Menge beim Erwachsenen beträgt etwa 4 mg.(2o)

4.4.2. Sekretion von HGH

Der physiologische Plasmaspiegel von HGH liegt zwischen 1 und 5 ng/ml. Höhere Plasmaspiegel von 3o-18o ng/ml bestehen beim Neugeborenen und erreichen in den ersten zwei bis drei Lebenswochen die Erwachsenenwerte. Danach bleibt die HGH-Sekretion weitgehend konstant, eine erhöhte 24-Stunden-Sekretion im Adoleszentenalter (z.B. Wachstumsschub) wird auf häufigere, bzw. länger dauernde Peaks der HGH-Ausschüttung in diesem Alter zurückgeführt. Ein großer Teil der 24-Stunden-Sekretion (2o-4o%) findet statt während der ersten 9o Minuten des Nachtschlafes. (38,6o)
Für eine Mehrsekretion ließen sich verschiedene Einflüße feststellen. Eine drohende Abnahme des wesentlichen Substrates für die Energieversorgung der Zellen (abfallender Blutzuckerspiegel, lange Hungerphasen, körperliche Anstrengung) rufen eine HGH-Mehrsekretion hervor. Dies läßt sich ebenfalls beobachten bei körperlichem oder psychischem Stress, sodaß HGH mit Adrenalin und Kortisol als "Stresshormon" bezeichnet werden kann. Wahrscheinlich liegt hier die Ursache für die Häufigkeit von Fettembolien nach Frakturen (erster Tag Lunge, zweiter Tag Gehirn, dritter Tag Niere) in Verbindung mit dem lipolytischem Effekt von HGH begründet. Spontane HGH-Gipfel treten auch unter Ruhebedingungen, wie im Schlaf, auf und kehren im Abstand von einigen Stunden wieder. Dadurch können Plasma-HGH-Spikes bis 16 ng/ml auftreten.
Kontrolliert wird die HGH-Ausschüttung in der Hauptsache hypothalamisch über das dort gebildete Releasing Hormon (HGH-RH). (38)
Daß die Sekretion von HGH und HGH-RH über ein noradrenerges System zustande kommt, haben Versuche an Pavianen gezeigt. Infusionen des alphaadrenergen Antagonisten Phentolamin in den dritten Ventrikel und vorderen Hypothalamus führten zu einem reziproken Abfall von HGH von 4-6 µU/ml auf unter 1 µU/ml und Anstieg von Insulin im Serum, während Injektionen mit dem alphaadrenergen

Agonisten Noradrenalin zu einem Anstieg des Serum-HGH-Spiegels von unter 5 auf durchschnittlich 3o (15-75) ng/ml mit einem Peak etwa 4o Minuten nach Injektionsbeginn führten. Bei allen Versuchen ergab sich keine Änderung bezüglich Plasmaglucose, freien Fettsäuren, Aminosäuren, Blutdruck-und Herzfrequenz.(65)

4.4.3. Bestimmung von HGH

4.4.3.1. Möglichkeiten zur Bestimmung von HGH

Eine seit langem bekannte biologische Bestimmung von HGH ist der Tibia-Test, bei dem man die Dickenzunahme der proximalen Epiphysenknorpelscheibe der Tibia von hypophysenlosen Ratten mißt. Mit diesem Test konnten Mengen von 2o µg reinem GH nachgewiesen werden.(64) Die genaue Bestimmung von HGH, auch kleinerer Mengenkonzentrationen, im Serum gelang erstmals in einem Radioimmunoassay (RIA), 1963, (21) nachdem 196o der erste RIA für ein Peptidhormon, das Insulin, eingeführt worden war. (68)
Die Anwendbarkeit des Verdünnungsanalytischen Prinzips mit radioaktiven Isotopen und spezifisch bindenden Proteinen zur Analyse geringer Hormonkonzentrationen im Serum und anderen biologischen Flüßigkeiten war in den Jahren 1959/6o gleichzeitig in England durch Ekins und in den USA durch Yalow und Berson, sowie Utiger et al. erkannt worden. Einen großen Aufschwung nahm der Radioimmunoassay seit neben dem beta-strahlenden Tritium und dem mit einer Halbwertszeit von nur sieben Tagen relativ kurzlebigen gamma-strahlenden Jod 131 das wegen seiner längeren Halbwertszeit von 6o Tagen für den Umgang wesentlich bequemere gamma-strahlende Jod 125 kommerziell zugänglich war.Die Einführung dieses Isotops für die Antigenmarkierung ermöglichte in großem Stil die industrielle Herstellung von Testkombinationen, sogenannten Kits, mit denen man heute Substanzkonzentrationen von $1o^{-11}$ bis $1o^{-12}$ mol/ml messen kann.(14)

4.4.3.2 Prinzip des RIA

Zur Durchführung eines RIA sind neben stets benötigten Pufferlösungen mindestens drei Reagenzien notwendig:

1. Die Meßsubstanz (Antigen = Ag) in bekannter Konzentration zur Erstellung der Standardkurve
2. Als Indikator radioaktiv markierte Meßsubstanz, der sog. Tracer (Ag^+)
3. Ein spezifisch bindendes Reagenz, tierisches Antiserum (Antikörper = Ak) für die zu messende Substanz (Ag)

Diese drei Substanzen in Lösung werden zusammen pipettiert und inkubiert, bis die in folgender Formel dargestellte Reaktion zum Gleichgewicht gekommen ist:

$$Ag_{var} + Ag^+_{konst} + Ak_{konst} \rightleftharpoons Ag^+_{konst}Ak + Ag_{var}Ak$$

Die zu messende Substanz (Ag_{var}) und der Tracer (Ag^+_{konst}) konkurrieren um die Bindung an den Antikörper (Ak_{konst}), sodaß zum einen das Gleichgewicht der Reaktion überwiegend auf der rechten Seite liegt (bei einem ausreichend guten Antiserum mit hoher Affinität zum Antigen), zum anderen die Menge des gebundenen radioaktiv markierten Antigens, die gemessen werden kann, ein Maß für die eingesetzte zu messende Substanz Ag_{var} darstellt. Nach Einstellung des Gleichgewichts ist noch die Trennung der Antigen-Antikörper-Komplexe (in der Gleichung rechts stehend) von den freien Antigenen (in der Gleichung links stehend), die sogenannte bound/free-Trennung durchzuführen, für die ich zwei Möglichkeiten nennen möchte:

1. Bei der Doppelantikörpertechnik werden die Ag/Ak-Komplexe mittels eines präzipitierenden Antigammaglobulins (zweiter Antikörper = Ak II) ausgefällt und nach Zentrifugation die gebundene Radioaktivität im Niederschlag gemessen.

2. Bei der Solid-Phase-Technik dienen entweder an die Innenfläche des Reaktionsgefäßes oder an eine körnige Matrix gebundene Antiseren (Antikörper zwei = Ak II) zum Festhalten der Antigen-Antikörper-Komplexe. Die bound/free-Trennung erfolgt durch Zentrifugation bzw. einfaches Ausleeren des Reaktionsgefäßes nach beendeter Reaktionszeit.

4.4.3.3. Radioimmunologische Bestimmung von HGH

In der hier dargestellten Arbeit wurden zur HGH-Messung zwei verschiedene Kits eingesetzt:
Der HGH-125 Imusay der Firma Abbott beruht auf einer 1967 von Catt und Tregear (10) vorgestellten Solid-Phase-Technik mit antikörper beschichteten Reagenzgefäßen zur bound/free-Trennung. Der spezifisch bindende Antikörper wird aus Pferdeserum gewonnen. (HGH-Bestimmung bei den Probanden A.K., H.B., U.P., R.W. und W.W.)
Der HGH-RIA der Firma CEA-IRE-Sorin verwendet HGH-spezifisches Antiserum (Ak I) gewonnen vom Meerschweinchen und zur bound/free-Trennung in Doppelantikörpertechnik präzipitierendes Pferdeserum (Bestimmung bei Probanden I.F. und C.R.).
Mit beiden Methoden wurden ausreichend übereinstimmende Doppelwerte erzielt.

4.4.4. Bestimmung von Blutglucosekonzentratin, Blutdruck und Körpertemperatur

Unmittelbar nach Entnahme der Blutproben wurden 1oo µl Blut für die Bestimmung der Blutglucosekonzentration entnommen und mit Enteiweißungslösung URAC^{R} vermischt.
Die quantitative Messung wurde photometrisch mit der GOD-Perid-Methode durchgeführt.(66) Die Reagenzien für die Glucose-Bestimmung stammen von der Firma Boehringer Mannheim.
Das restliche Blut wurde 15 Minuten zentrifugiert und das gewonnene Serum zur Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration für etwa zwei Wochen bei minus 2o Grad Celsius tiefgefroren.

Der Blutdruck wurde zu den angegebenen Zeiten auskultatorisch nach Riva-Rocci gemessen.

Die Körpertemperatur wurde mit einem handelsüblichen Quecksilbertermometer mit elektronischer digitaler Anzeige bestimmt.

5. Ergebnisse

5.1. Versuchsprotokolle

Im folgenden sind die Versuchsprotokolle aus insgesamt 7 Versuchen wiedergegeben:

1. A.K.,23 J.,w.,Größe 164cm, Gew. 54 kg, Raucherin
Körperliche Untersuchung:o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung:großes Blutbild, BZ, GOT,GPT, Bilirubin ,Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium: o.B.
Elektrokardiogramm: Steiltyp, o.B. RR 12o/8o, HF 84/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: Ovulationshemmer (Microgynon)
Versuchsbeginn 9 Uhr 2o

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	12o/8o	84	37,1	19,4	78
-3o	12o/75	72	37,2	7,7	81
o	12o/75	76	37,o	2,9	79
3o	1oo/7o	8o	37,o	3,4	82
6o	1oo/65	8o	36,9	3,2	78
75	85/45	8o	36,8	4,o	67
9o	95/7o	72	36,8	4,6	71
1o5	95/7o	72	36,9	5,8	7o
12o	95/7o	72	37,0	1,4	73
15o	1oo/65	72	37,o	2,3	73
18o	12o/7o	88	37,o	17,7	73
24o	115/7o	76	37,o	3,2	15o
3oo	12o/8o	88	37,o	2,5	98
36o	12o/8o	92	37,o	7,6	66

Tab.1 Versuchsperson 1, A.K., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o Minuten vor bis 36o Min. nach Clonidingabe

2. H.B., 27 J., m., Größe 175 cm, Gewicht 63 kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchung: o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium i.S.: o.B.
EKG: Steiltyp, o.B. RR 12o/7o, HF 73/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: keine
Versuchsbeginn: 9 Uhr 3o

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	12o/75	76	36,5	3,6	82
-3o	12o/75	76	36,8	3,2	81
o	12o/8o	8o	37,o	1,3	78
3o	1oo/6o	68	37,o	23,9	83
6o	9o/5o	68	36,9	42,o	85
75	8o/45	64	36,8	7,3	71
9o	8o/45	52	36,6	4,9	69
1o5	1oo/6o	56	36,8	3,9	76
12o	11o/75	56	36,6	3,o	79
15o	85/55	6o	36,6	1,4	74
18o	95/5o	68	36,6	1,6	82
24o	1oo/4o	76	36,6	1,4	97
3oo	1oo/5o	76	36,9	1,7	89
36o	11o/75	76	36,9	1,5	63

Tab.2 Versuchsperson 2, H.B., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg %) zur Zeit -6o vor bis 36o Min. nach Clonidingabe

3. U.P., 28 J., m., Größe 18o cm, Gewicht 78 kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchung: o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium,i.S.: o.B.
EKG: Steiltyp, o.B. RR 13o/9o, HF 72/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: keine
Versuchsbeginn 9 Uhr

Zeit	RR	HF	HGH	BZ
-6o	13o/9o	64	1.1	59
-3o	12o/85	6o	1,5	65
o	12o/8o	6o	2,9	76
15	11o/75	64	2,6	91
3o	1oo/65	56	12,o	79
45	1o5/65	52	22,1	82
6o	95/6o	52	15,1	73
75	1oo/6o	52	1o,7	76
9o	9o/6o	52	5,8	73
1o5	9o/65	48	5,o	74
12o	95/65	52	3,o	67
15o	9o/65	52	2,o	7o
18o	1oo/7o	52	1,9	73
24o	1oo/7o	52	2,7	68

Tab.3 Versuchsperson 3, U.P., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur n.g., Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o Min. vor bis 24o Minuten nach Clonidingabe
(n.g.=nicht gemessen)

4. W.W. 27 J., m., Größe 185 cm, Gewicht 8o kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchung: o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium i.S.: o.B.
EKG: Steiltyp, o.B. RR 14o/85, HF 6o/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: Calcium forte 1 Tbl./die
Versuchsbeginn 8 Uhr 55

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	13o/85	6o	37,o	2,1	65
-3o	12o/8o	64	36,9	2,5	61
o	115/75	6o	36,4	1,9	71
15	85/65	64	36,5	1o,o	77
3o	9o/65	6o	36,7	31,9	82
45	1o5/65	56	36,6	24,6	71
6o	1o5/7o	6o	36,7	17,6	77
75	1oo/7o	66	36,6	13,4	82
9o	1oo/7o	6o	36,7	8,6	77
1o5	1o5/7o	56	36,7	4,8	74
12o	1o5/75	52	36,6	3,5	71
15o	95/6o	56	36,1	5,3	65
18o	1o5/75	56	36,5	2,9	63
24o	1oo/75	56	36,6	3,4	79

Tab.4 Versuchsperson 4, W.W., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o vor bis 24o Min. nach Clonidingabe

5. R.W. 24 J., w., Größe 164 cm, Gewicht 58 kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchung: o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium i.S.:o.B.
EKG: Steiltyp, o.B. RR 11o/75, HF 65/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: keine
Versuchsbeginn 9 Uhr, Placebogabe (einfacher Blindversuch)

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	1oo/75	68	36,6	11,7	63
-3o	9o/7o	68	n.g.	24,3	63
o	8o/6o	64	36,9	12,1	71
15	9o/55	72	36,8	9,1	74
3o	8o/55	64	n.g.	5,6	71
45	9o/6o	64	36,8	4,6	58
6o	9o/65	64	36,9	3,5	58
75	1oo/55	68	n.g.	4,o	71
9o	8o/5o	68	36,8	4,o	74
1o5	85/55	68	n.g.	3,9	66
12o	85/55	72	n.g.	4,4	71
15o	85/6o	68	37,o	4,6	77
18o	9o/55	72	36,9	3,8	77
24o	9o/6o	68	36,9	3,6	74

Tab.5 Versuchsperson 5, R.W., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o vor bis 24o Min. nach Placebogabe
n.g. = nicht gemessen

6. J.F. 25 J., m., Größe 165 cm, Gewicht 6o kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchung: o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium i.S.: o.B.
EKG: Steiltyp, o.b. RR 115/8o, HF 73/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: kein
Versuchsbeginn 8 Uhr 25

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	12o/75	68	37,1	o,3	68
-3o	11o/75	68	37,o	n.g.	68
o	11o/75	68	37,1	o,3	82
15	9o/6o	64	36,8	6,o	77
3o	9o/6o	64	36,8	16,3	77
45	8o/6o	6o	36,8	21,1	74
6o	7o/5o	56	36,8	7,6	77
75	8o/6o	56	36,8	6,o	78
9o	85/6o	56	36,7	5,4	78
1o5	75/55	56	36,6	4,8	77
12o	75/55	56	36,7	3,9	81
15o	75/55	56	36,8	3,o	78
18o	8o/6o	52	36,8	o,75	85
24o	9o/65	6o	36,8	o,3	87

Tab.6 Versuchsperson 6, J.F., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o Min. vor bis 24o Minuten nach Clonidingabe
n.g. = nicht gemessen

7. C.R. 24 J., m., Größe 167 cm, Gewicht 6o kg, Nichtraucher
Körperliche Untersuchungß o.B.
Klinisch-chemische Untersuchung: großes Blutbild, BZ, GOT, GPT, Bili., Krea., Harnstoff, Natrium, Kalium i.S.: o.B.
EKG: Steiltyp, o.B. RR 12o/8o, HF 64/min.
Kein psychopathologischer Befund
Medikation: keine
Versuchsbeginn 8 Uhr 35

Zeit	RR	HF	KT	HGH	BZ
-6o	12o/8o	6o	37,1	o,7	66
-3o	11o/75	68	37,o	1,o	79
o	11o/75	68	37,1	o,6	76
15	85/7o	64	37,o	8,7	76
3o	85/6o	64	36,8	16,2	78
45	8o/6o	64	36,8	19,o	79
6o	9o/75	56	36,6	13,2	76
75	85/65	52	36,7	1o,7	79
9o	85/65	52	36,7	6,24	79
1o5	9o/6o	52	36,5	3,o	74
12o	9o/6o	52	36,7	1,o	79
15o	9o/65	48	36,7	o,3	84
18o	9o/65	44	n.g.	o,5	93
24o	9o/65	52	36,7	o,5	89

Tab.7 Versuchsperson 7, C.R., Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Wachstumshormon im Serum (HGH in ng/ml) und Blutzucker (BZ in mg%) zur Zeit -6o vor bis 24o Minuten nach Clonidingabe
n.g. = nicht gemessen

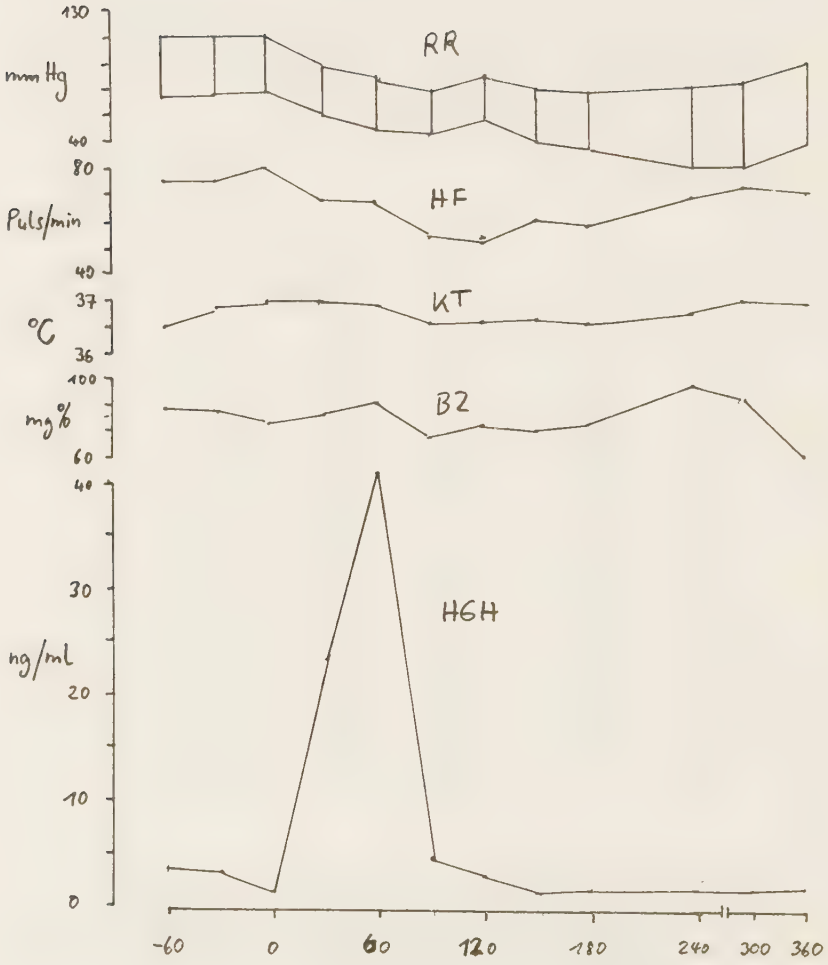

Abb.6 Versuchsperson 2, H.B., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe

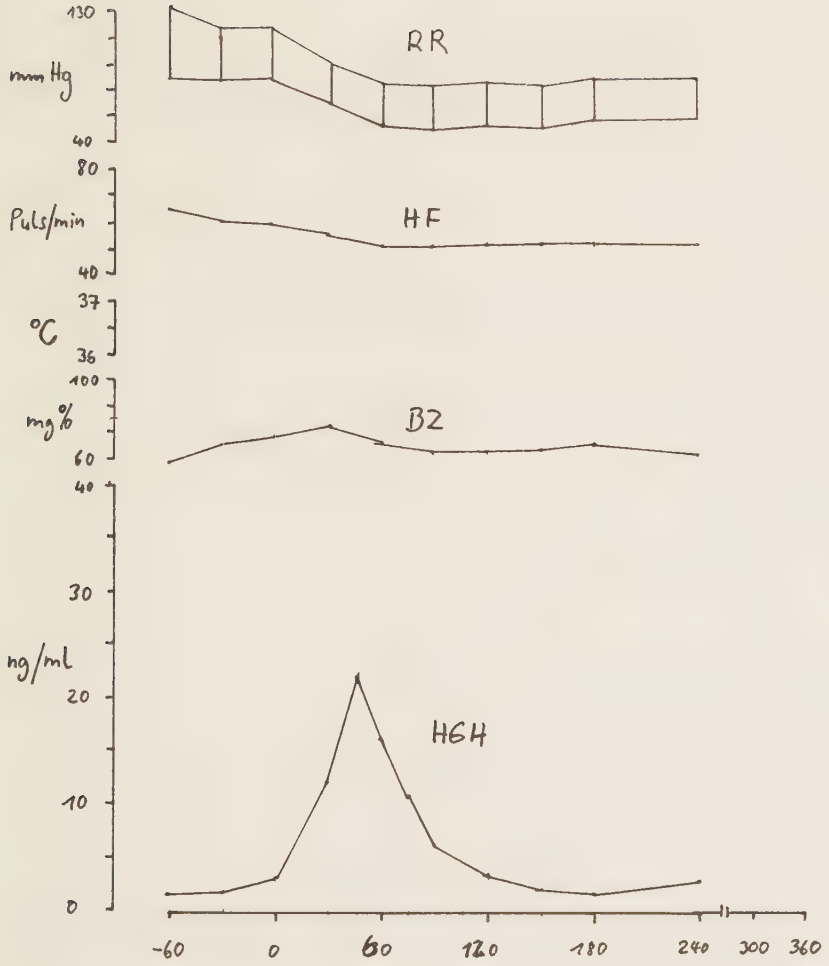

Abb.7 Versuchsperson 3, U.P., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe

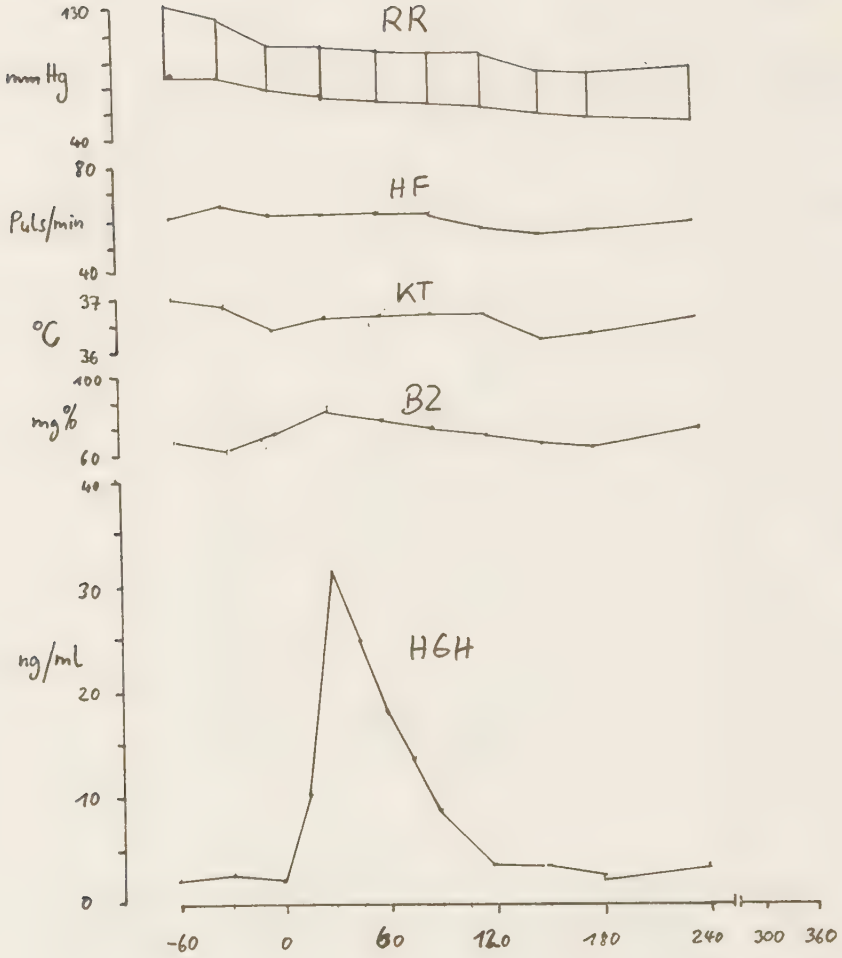

Abb.8 Versuchsperson 4, W.W., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe

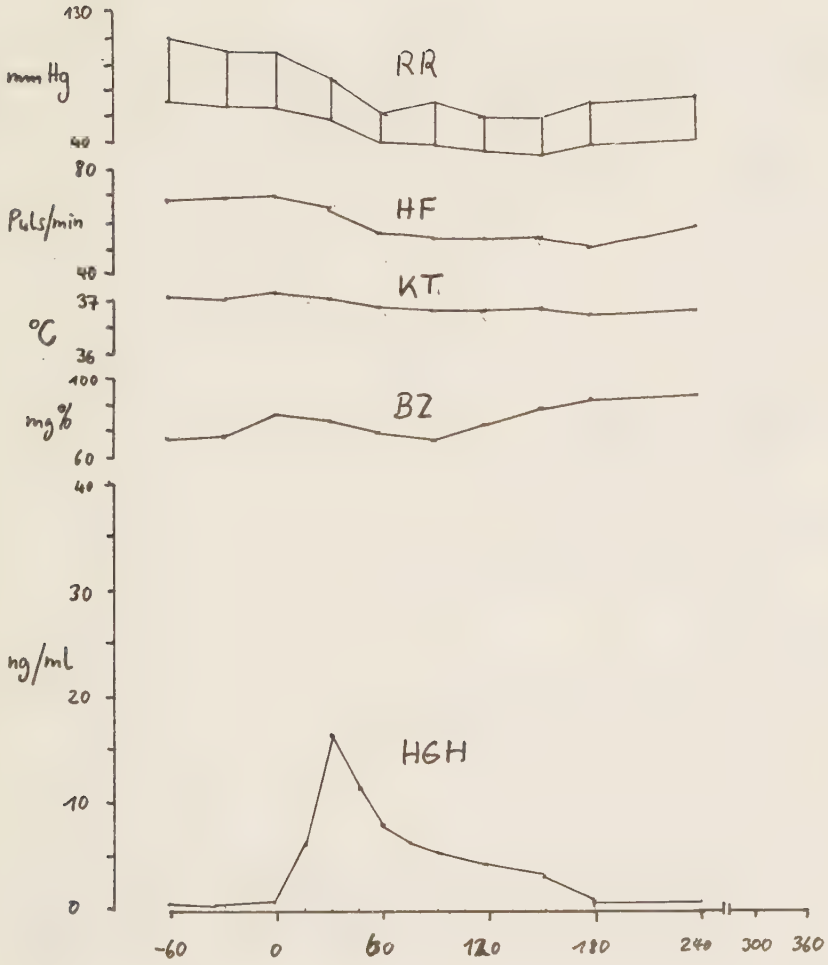

Abb.9 Versuchsperson 6, J.F., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatu (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe

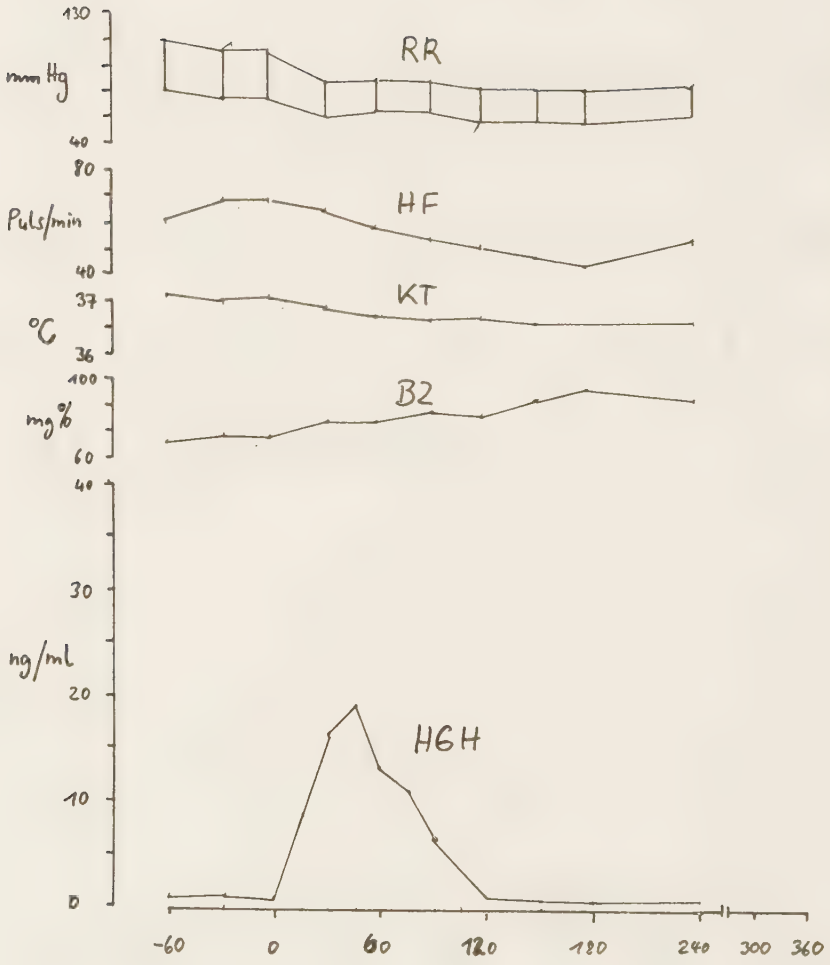

Abb.1o Versuchsperson 7, C.R., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe

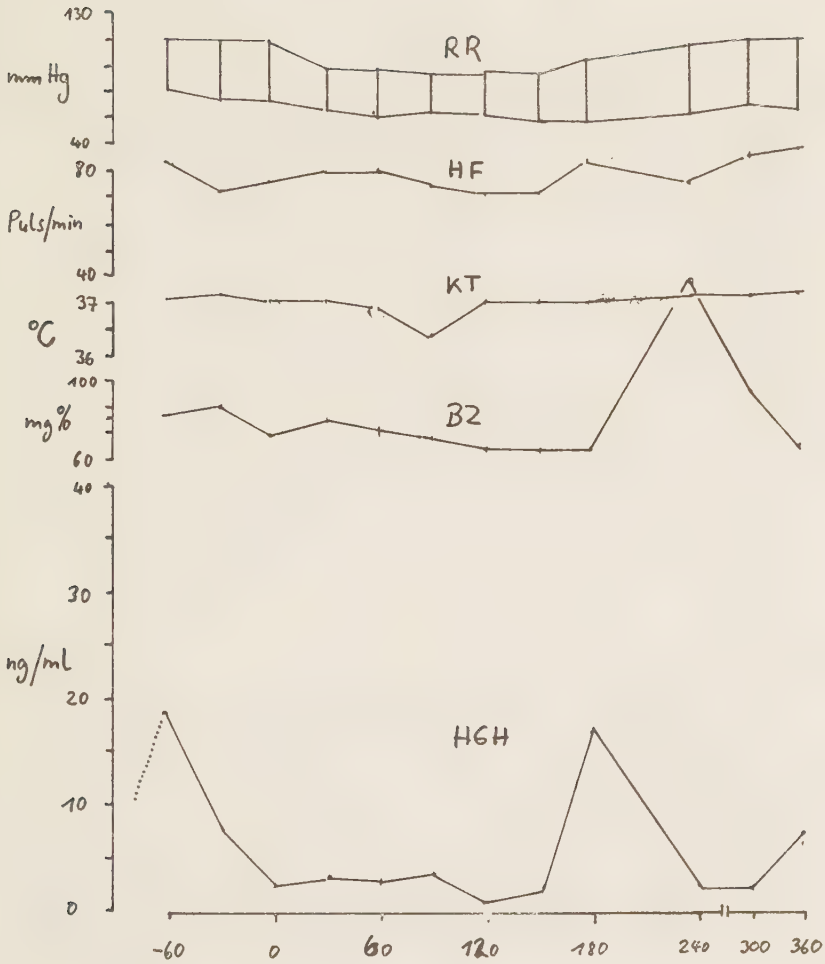

Abb.11 Versuchsperson 1, A.K., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ, Mahlzeit zur Zeit 18o Minuten) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Clonidingabe unter Nikotineinfluß

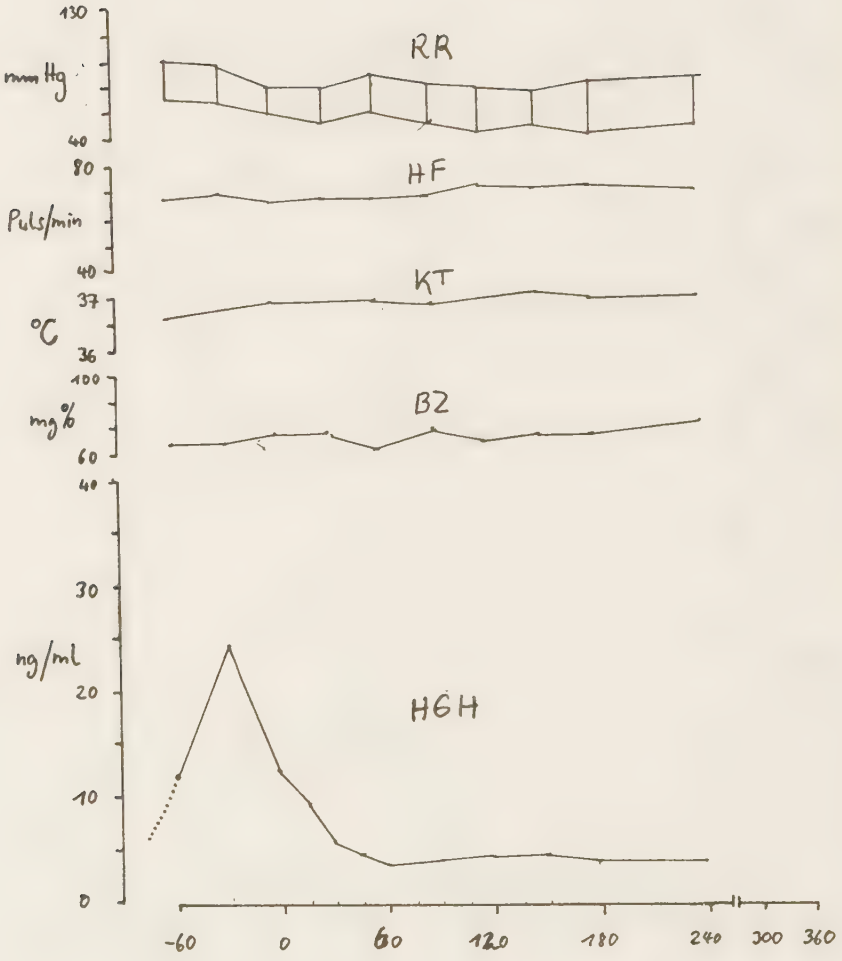

Abb.12 Versuchsperson 5, R.W., Verhalten von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormonkonzentration im Serum (HGH) nach Placebogabe

5.2. Verhalten von Blutdruck, Herzfrequenz, Blutglucose und Körpertemperatur nach Clonidingabe

Alle Probanden zeigten nach Gabe von 0,150 mg Clonidin über 10 Minuten einen deutlichen Blutdruckabfall, der im Maximum 35 - 50 mmHg systolisch, diastolisch 20 - 35 mmHg unter dem des Ausgangswertes lag und im Allgemeinen bis zum Versuchsende, 3 bis 5 Stunden nach Clonidingabe, mehr oder weniger ausgeprägt anhielt. Der mittlere Blutdruck der fünf nichtrauchenden Versuchspersonen betrug bei drei Messungen in der Zeit von -60 bis zum Injektionsbeginn systolisch 119, diastolisch 79 mmHg und fiel auf einen Mittelwert in der Zeit 15 - 120 Min. nach Clonidingabe von systolisch 87 und diastolisch 62 mmHg, was einem mittleren Blutdruckabfall von systolisch 32 mmHg und diastolisch 17 mmHg entspricht. (siehe Abbildung 6 - 10)Das gleiche Blutdruckverhalten wurde gefunden unter Nikotineinfluß,wobei der mittlere Blutdruck um 25/12 mmHg von 120/77 mmHg auf 95/65 mmHg absank. Demgegenüber war nach Placebogabe nur ein mittlerer Abfall von 2/11 mmHg festzustellen. (siehe Abb. 11 und 12, Tab. 8)

Die mittlere Herzfrequenz betrug bei den fünf nichtrauchenden Probanden in der Zeit von -60 bis 0 Min. 67 Schläge/Minute (61-77) und fiel um 10 Schläge (2-16) auf 57 Schläge/Min. (53-61) in der Zeit 15 bis 120 Min. nach Clonidingabe. (siehe Abb. 6-10) Unter Nikotineinfluß war nur ein mittlerer Abfall der Herzfrequenz von 77 auf 76 Schläge festzustellen, während im Placeboversuch die Herzfrequenz im Mittel von 67 auf 68 Schläge zunahm. (sieh Abb. 11 und 12, Tab.10)

Der Mittelwert der Körpertemperatur in der Zeit von -6o bis o Minuten betrug bei den fünf Nichtrauchern 36,9 Grad Celsius und fiel um o,2 Grad auf 36,7 Grad Celsius 15 - 12o Min. nach Clonidingabe ab.(siehe Abb. 6-1o) Unter Nikotineinfluß fiel die Körpertemperatur von 37,1 Grad Celsius um o,3 Grad auf 36,9 Grad Celsius, während im Placeboversuch die Körpertemperatur mit durchschnittlich 36,8 Grad Celsius konstant blieb.(Abb. 11 und 12, Tab. 1o)

Die Blutzuckerkonzentration blieb während des ganzen Versuches bei allen Probanden innerhalb des Normbereiches (58 - 97 mg%). Die mittlere Butzuckerkonzentration in der Zeit von -6o bis o Min. und in der Zeit von 15 - 12o Min. veränderte sich uneinheitlich.(siehe Abb. 6-12) Sie betrug bei den fünf Nichtrauchern vorher 72 mg%, nachher 77 mg%; unter Nikotineinfluß vorher 79 mg%, nachher 74 mg% und im Placeboversuch vorher 66 mg%, nachher 68 mg%.(siehe Tab.1o)

VP	mittlerer RR o- -6o Min.	mittlerer RR 15-12o Min.	Δ RR
2 H.B.	12o/77	93/56	27/21
3 U.P.	123/85	98/64	25/21
4 W.W.	122/8o	99/68	23/12
6 J.F.	113/75	7o/57	43/18
7 C.R.	117/77	76/64	41/11
Mittelwerte	119/79	87/62	32/17
1 A.K. (R)	12o/77	95/65	25/12
5 R.W. (Pl)	9o/68	88/57	2/11

Tab. 8 Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes zur Zeit -6o bis o Min. vor und 15 bis 12o Min. nach Clonidingabe und mittlerer Blutdruckabfall (Δ RR) bei fünf nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2,3,4,6,7) VP 1 (R) = Raucherin; VP 5 (Pl) = Placeboversuch

VP	mittl. HF -6o -o Min	mittl. HF 15 - 12o Min.	Δ HF
2 H.B.	77	61	-16
3.U.P.	62	53	-9
4 W.W.	61	59	-2
6 J.F.	68	58	-1o
7.C.R.	65	57	-8
Mittelwerte	67	57	-1o
1 A.K. (R)	77	76	-1
5 R.W. (Pl)	67	68	+1

Tab.9 Mittelwerte der Herzfrequenz (Schläge/Min.) in der Zeit von -6o bis o Min. vor und 15 bis 12o Min. nach Clonidingabe und mittlere Differenz (Δ HF) bei fünf nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2,3,4,6,7)
VP 1 (R) = Raucherin; VP 5 (Pl) = Placeboversuch

VP	mittl. KT -6o - o Min.	mittl. KT 15 - 12o Min.	Δ KT
2 H.B.	36,8	36,8	o
4 W.W.	36,8	36,6	-o,2
6 J.F.	37,1	36,8	-o,3
7 C.R.	37,o	36,7	-o,3
Mittelwerte	36,9	36,7	-o,2
1 A.K. (R)	37,1	36,9	-o,3
5 R.W. (Pl)	36,8	36,8	o

Tab.1o Mittlere Körpertemperatur (KT) zur Zeit -6o-o und 15-12o Min. nach Clonidingabe bei vier nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2,4,6,7)
VP 1 (R) = Raucherin; VP 5 (Pl) = Placeboversuch

VP	mittl. BZ -6o - o Min.	mittl. BZ 15 - 12o Min.	△ BZ
2 H.B.	8o	77	-3
3 U.P.	67	77	+1o
4 W.W.	66	76	+1o
6 J.F.	73	77	+4
7 C.R.	74	77	+3
Mittelwerte	72	77	+5
1 A.K. (R)	79	74	-5
5 R.W. (Pl)	66	68	+2

Tab.11 Mittlere Blutzuckerkonzentration (mg%) zur Zeit -6o - o Min. vor und 15 - 12o Min. nach Clonidingabe und mittlere Blutzuckerdifferenz (△ BZ) bei fünf nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2,3,4,6,7)
VP 1 (R) = Raucherin; VP 5 (Pl) = Placeboversuch

Die beiden ersten Versuchspersonen (VP 1 A.K. und VP 2 H.B.) konnten nach der Zeit 18o Min. eine Mahlzeit zu sich nehmen,was die Blutzuckerspitzen zur Zeit 24o von 15o mg% und 97 mg% erklärt.(siehe Tab.1 und 2, Abb. 6 und 11)

5.3. Verhalten der Wachstumshormonkonzentration im Serum nach Clonidingabe

Bei allen nichtrauchenden, gesunden Versuchspersonen war eine signifikante Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration im Serum festzustellen.(Abb. 6 bis 1o,Tab.12) Von Basalwerten zu den Zeiten -6o, -3o und o Minuten, die alle unter 4 ng/ml (o,3-3,6) lagen war bereits bei drei von fünf Probanden 15 Minuten nach Injektionsbeginn ein signifikanter HGH-Anstieg von über 5 ng/ml (6,o-1o,o) nachzuweisen.(Abb. 8-1o, Tab.12)
Die maximale HGH-Serumkonzentration wurde in einem Fall (Abb. 8) nach 3o Minuten mit 31,9 ng/ml, in drei Fällen (Abb. 7,9 und 1o) nach 45 Minuten mit 19,o, 21,1 und 22,1 ng/ml und in einem Fall (Abb. 6) nach 6o Minuten mit 42,o ng/ml erreicht. Dieser Wert war gleichzeitig die maximal gemessene HGH-Serumkonzentration während aller 7 Versuche.

VP	-6o	-3o	o	15	3o	45	6o	75	9o	1o5	12o	15o	18o
2	3,6	3,2	1,3	ng	23,9	ng	42,o	17,3	4,9	3,9	3,o	1,4	1,6
3	1,1	1,5	2,9	2,6	12,o	22,1	15,1	1o,7	5,8	5,o	3,o	2,o	1,9
4	2,1	2,5	1,9	1o,o	31,9	24,6	17,6	13,4	8,6	4,8	3,5	5,3	2,9
6	o,3	ng	o,3	6,o	16,3	21,1	7,6	6,o	5,4	4,8	3,9	3,o	o,7
7	o,7	1,o	o,6	8,7	16,2	19,o	13,2	1o,7	6,2	3,o	1,o	o,3	o,5
M	1,6	2,o	1,8	6,8	2o,1	21,7	19,1	9,6	6,2	4,3	2,9	2,4	1,5
±s	1,3	o,9	1,1	1,5	7,9	2,3	13,3	3,o	1,4	o,8	1,1	1,9	1,o
1R	19,4	7,7	2,9	ng	3,4	ng	3,2	4,o	4,6	5,8	1,4	2,3	17,2
5P	11,7	24,3	12,1	9,1	5,6	4,6	3,5	4,o	4,o	3,9	4,4	4,6	3,8

Tab.12 HGH-Serumkonzentrationen von -6o Min. vor bis 18o Min. nach Clonidingabe bei fünf nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2, 3,4,6,7), Mittelwerte (M), einfache Standartabweichung (±s)
1R = Raucherin; 5P = Placebo

Im Mittel wurde die höchste HGH-Serumkonzentration mit 21,7 ng/ml zur Zeit 45 Minuten nach Clonidingabe gemessen. Vom Höchstwert fiel die HGH-Konzentration über einen Zeitraum von etwa einer Stunde auf Basalwerte ab, sodaß 12o Minuten nach Clonidingabe die gemessenen Werte wieder unter 4,o ng/ml lagen. Die mittleren HGH-Serumkonzentrationen zur Zeit -6o bis o betrugen 1,6 (o,3-2,7)ng/ml aus drei Bestimmungen und entsprechen damit der Basalsekretion. Die mittleren stimulierten HGH-Serumkonzentrationen zur Zeit 3o bis 6o Minuten nach Clonidingabe betrugen 19,3 (15,o-24,7)ng/ml aus jeweils drei Messungen. (Tab.13)

Die beiden weiblichen Probanden (VP 1R und VP 5P) zeigten bereits zu den Zeiten -6o bzw. -3o Minuten erhöhte HGH-Werte von 19,4 ng/ml bzw. 24,3 ng/ml, die dann ebenfalls über einen Zeitraum von ca 6o Minuten auf Basalwerte abfielen. (siehe Abb. 11,12, Tab. 12) Die Basalsekretion lag bei beiden weiblichen Probanden bei 3,o und 4,o ng/ml. Probandin Nr.1 (Raucherin), die keinen Anstieg in der Zeit von o - 6o Minuten zeigte, hatte HGH-Spitzen von 19,4 ng/ml zur Zeit -6o Minuten, 7,7 ng/ml zur Zeit -3o Min., 5,8 ng/ml zur Zeit 1o5 Min., 17,7 ng/ml zur Zeit 18o Min. und 7,6 ng/ml zur Zeit 36o Min. nach Clonidingabe. Diese Werte können mit Zigarettenrauchen vor den Blutentnahmen in Verbindung gebracht werden.
Auf Placebogabe (VP 5 Pl) trat nach Normalisierung der HGH-Spitze zur Zeit -3o Min. kein weitere HGH-Anstieg auf.

VP	mittl. HGH-Konz. -6o-o Min.	mittl. HGH-Konz. 3o-6o Min.
2	2,7	24,4
3	1,8	16,4
4	2,2	24,7
6	o,3	15,o
7	o,8	16,1
M	1,6	19,3
5 P	16,o	4,o (Basalsekretion)
1 R -6o -3o 1o5 18o 36o 19,4 7,7 5,8 17,7 7,6		3,o (Basalsekretion)

Tab.13 Mittelwerte aus drei Messungen der Wachstumshormonkonzentration im Serum zur Zeit -6o bis o Minuten vor und 3o bis 6o Minuten nach Clonidingabe bei fünf nichtrauchenden Versuchspersonen (VP 2,3,4,6,7)
M = Mittelwert aus fünf Versuchspersonen
1 R = maximale Serum-HGH-Konzentrationen nach Zigarettenrauchen und im freien Intervall (Basalsekretion)
5 P = Placeboversuch

Eine zusammenfassende graphische Darstellung des HGH-Antwort auf Clonidingabe bei fünf gesunden nichtrauchenden Versuchspersonen, sowie bei einem Placeboversuch zeigt Abbildung 13.

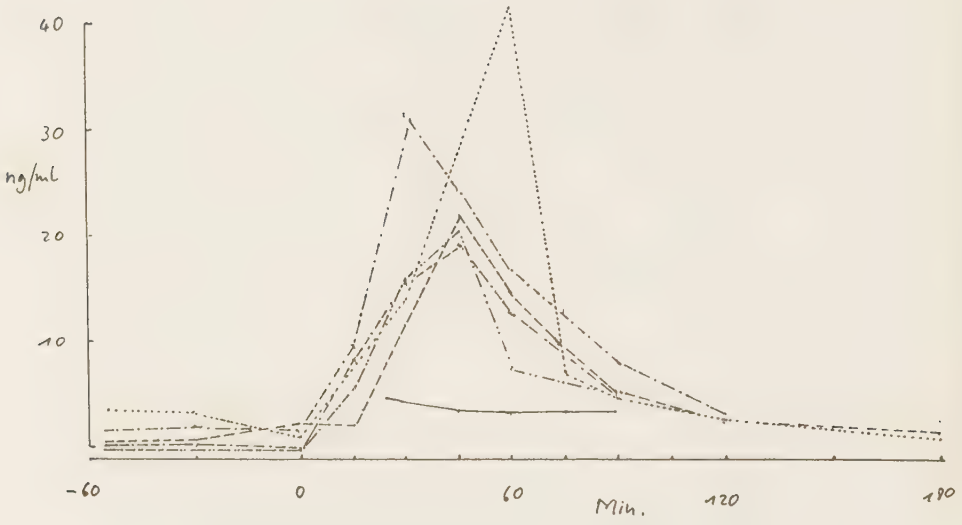

Abb. 13 HGH-Serumkonzentrationen von fünf gesunden nichtrauchenden Versuchspersonen zur Zeit -6o bis 18o Min. vor und nach Gabe von o,15o mg Clonidin (▨), sowie nach Placebogabe (——).

Daraus geht hervor, daß bei einem HGH-Stimulationstest mit Clonidin eine Bestimmung zur Zeit o Minuten und eine zweite zur Zeit 45 Minuten für einen positiven Ausfall ausreichend wäre. Empfehlenswert wäre jedoch die Erarbeitung eines größeren Kollektivs, bzw. bis dahin zwei Messungen nach Clonidingabe, z.B. zur Zeit 4o und zur Zeit 6o Minuten.

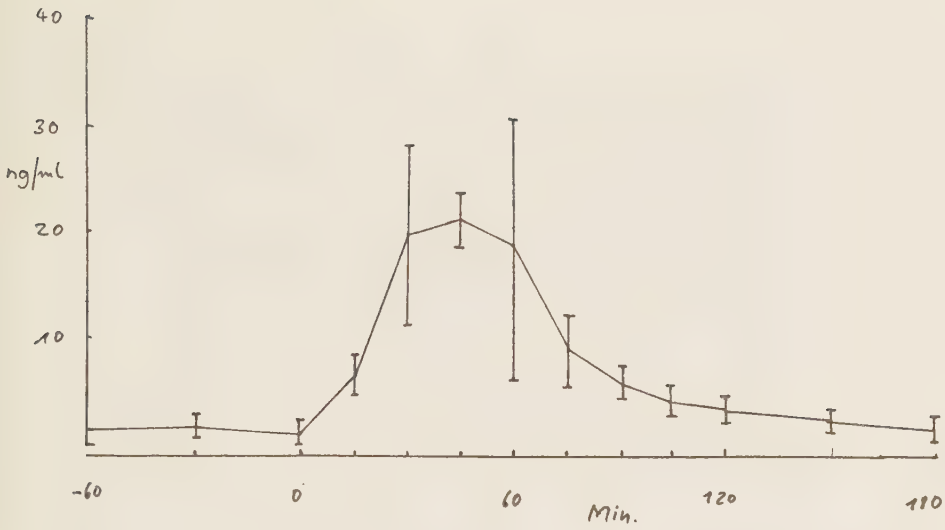

Abb. 14 Mittelwerte und einfache Standardabweichung der HGH-Serumkonzentration von fünf gesunden nichtrauchenden Versuchspersonen zur Zeit -60, -30 und 0 Minuten vor und zur Zeit 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150 und 180 Minuten nach Clonidingabe.

5.4. Nebenwirkungen

Außer den bekannten Nebenwirkungen von Clonidin (Catapresan®), wie Müdigkeit bis hin zur Benommenheit und Mundtrockenheit, traten keine weiteren auf. Allerdings reagierten die ständig liegenden Probanden mit erheblichen, langdauernden und zum Teil biphasischen Abfällen des systolischen und diastolischen Blutdruckes (niedrigster gemessener Wert 70/45) und der Herzfrequenz (niedrigster gemessener Wert 48 Schläge/Minute). Aus diesem Grunde wurde beim Vorliegen einer hypotonen Kreislaufregulation vor Versuchsbeginn, wie bei Probandin Nr. 5, von der Clonidininjektion abgesehen und ein Placebo im einfachen Blindversuch appliziert.
Alle Probanden fühlten sich am Abend wieder wohl, schliefen die Nacht über gut und waren am nächsten Morgen wieder frisch.
Die maximal bzw. minimal gemessenen Werte der bestimmten physiologischen Parameter vor und nach Clonidingabe zeigt Tabelle 14.

VP	RR max.	RR min.	HF max.	HF min.	KT max.	KT min.	BZ max.	BZ min.	HGH max.	HGH min.
2	12o/8o	8o/45	76	52	37,o	36,6	85	69	42,o	1,3
3	13o/9o	9o/6o	64	48	n.g.	n.g.	91	59	22,1	1,1
4	13o/85	85/6o	64	52	37,o	36,4	82	61	31,9	1,9
6	12o/75	7o/5o	68	52	37,1	36,6	85	68	21,1	o,3
7	12o/8o	8o/6o	68	44	37,1	36,5	93	66	19,o	o,3
1R	12o/8o	85/45	84	72	37,1	36,8	82	67	19,4	1,4
5P	1oo/75	8o/5o	72	64	37,o	36,6	77	58	24,3	3,5

Tab. 14 Maximal und minimal gemessene Werte von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (KT), Blutzucker (BZ) und Wachstumshormon (HGH) innerhalb von 6o Minuten vor bis 18o Minuten nach Clonidingabe bei fünf gesunden nichtrauchenden liegenden Versuchspersonen (VP2,3,4,6,7), einer Raucherin (1R) und bei Placebogabe (5P).

6. Diskussion

Bei fünf gesunden Nichtrauchern im Alter von 2o - 3o Jahren ergab sich nach intravenöser Applikation von o,15o mg Clonidin (Catapresan^{R}) eine Erhöhung der HGH-Konzentration im Serum von unter 4 ng/ml auf 19 - 42 ng/ml, wobei die höchsten Konzentrationen jeweils in der Zeit 3o - 6o Minuten nach Clonidingabe zu finden waren. Kein Anstieg von HGH ergab sich bei einer Raucherin, die auch während des Versuches rauchte, sowie nach Placebogabe.

Während Blutdruck und Herzfrequenz erwartungsgemäß abfielen, fanden sich bezüglich Blutzuckerkonzentration und Körpertemperatur keine signifikanten Veränderungen; allenfalls eine leichte Erhöhung des Blutzuckers und eine leichte Erniedrigung der Körpertemperatur.

Eine Reihe von Stimulationsmöglichkeiten für die HGH-Sekretion sind bereits bekannt, wie psychischer und physischer Stress, körperliche Anstrengung (5o,58), 2-Deoxyglucose (36), Hypoglycämie z.B. insulininduziert (5o), Histamin (43), Vasopressin (19) Fieber, bzw. Temperaturstimulation (3o), Amphetamin (35) und Imipramin (32).

Obwohl man annehmen kann, daß dopaminerge und noradrenerge Neurone an der Regulation der Wachstumshormonausschüttung bei der Ratte beteiligt sind (45), ist der Mechanismus, über den die HGH-Stimulation beim Menschen zustande kommt weitgehend unbekannt.

Studien mit Apomorphin am Menschen, einem selektiven Dopaminrezeptoragonisten (4,15,49) deuten auf eine stimulierende Wirkung des dopaminergen Systems auf die

HGH-Ausschüttung. (11,12,33,34,39)

Die Rolle eines noradrenergen Systems bei der Sekretion von Wachstumshormon im Sinne einer Stimulierbarkeit kann angenommen werden. (6)

Untersuchungen mit L-Dopa, dem Vorläufer von Dopamin und Noradrenalin sind vereinbar mit der Beteiligung sowohl eines dopaminergen als auch eines noradrenergen Rezeptors an der Regulation der Wachstumshormonsekretion. (8,37,41)

Neueste Untersuchungen ergaben auch eine Beteiligung alphaadrenerger Neurone bei dem nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in den D-Zellen des Pankreas gebildeten Somatostatin (Growth Hormone Inhibiting Factor = GHIF) im Sinne einer Blockierung. Wechselwirkungen auf die insulinproduzierenden B-Zellen werden beschrieben,(47,59) die auch den durch HGH-Zufuhr experimentell auslösbaren Diabetes mellitus erklären können.

Der Blutdrucksenker Clonidin "stimuliert"selektiv noradrenerge Rezeptoren im Gehirn, ohne Wirkungen auf dopaminerge oder serotoninerge Rezeptoren zu entfalten. (3)

An Ratten wurde festgestellt, daß Clonidin Einfluß auf noradrenerge Rezeptoren des nucleus coeruleus und des nucleus raphe hat.(63) Gezeigt werden konnte auch, daß Beeinflußung bestimmter Areale im ventromedialen Hypothalamus durch Noradrenalininjektion geeignet ist einen Wachstumshormonanstieg zu provozieren (38), der durch ein in diesem Bereich zu findendes releasing hormone (GH-RH) vermittelt wird. Ebenfalls in diesem Areal konnten auch andere hypophyseotrope Hormone, wie TRH (thyreotropin releasing hormone) und GnRH (gonadotropin releasing hormone) gefunden, isoliert und synthetisiert werden.(18)

Diese Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß die Stimulierbarkeit von HGH durch Clonidin über die Veränderung eines im Hypothalamus liegenden zentralen noradrenergen Rezeptors zustande kommt. Svensson et al. (63) fanden eine Hemmung der Noradrenalin enthaltenden Neurone im locus coeruleus durch systemisch und lokal appliziertes Clonidin, sodaß man statt von "Stimulation" besser von einer Veränderung der Reagibilität oder Empfindlichkeit des Rezeptors spricht.

Es ist bekannt, daß Hyperglykämie die HGH-Antwort auf L-Dopa (44) und Apomorphin (16) hemmt. Die fehlende HGH-Stimulierbarkeit bei Probandin Nr.1 kann allerdings nicht darauf zurückgeführt werden, da eine Mahlzeit erst 180 Minuten p.i. eingenommen wurde.

Eine Erklärungsmöglichkeit wäre jedoch, daß durch Nikotin (Raucherin) die inhibierende Wirkung zustande kommt, z.B. durch kompetitive Hemmung am noradrenergen Rezeptor.

Ähnliche Ergebnisse liegen aus früheren Untersuchungen mit Amphetamin vor, in denen bei Rauchern ebenfalls kein HGH-Anstieg gefunden wurde. (35) Auch verhindert Nikotin die HGH-Stimulierbarkeit auf Chlorpromazin und Pentobarbital bei Ratten, eine Wirkung, die über den Hypothalamus zustande kommt. (25)

Probandin Nr.1 zeigte sogar spontane HGH-peaks während des Rauchens bis 17,1 ng/ml. Dies steht in Einklang mit anderen Untersuchungen, die HGH-Mehrausschüttungen bei jungen Rauchern festgestellt haben. (57)
Womöglich beruht die spontane HGH-Ausschüttung bei Rauchern auf einer durch das Nikotin ausgelösten Erhöhung der freien Fettsäuren, da die hypoglykämieinduzierte Plasma-HGH-Erhöhung noch ansteigt während beta-Blockade, welche bekanntlich eine Erhöhung der freien Fettsäuren hervorruft.(1)

Probandin Nr.5 (Nichtraucher) zeigte erwartungsgemäß keine HGH-Stimulierbarkeit nach Placebogabe. Allerdings bestand hier ein erhöhter HGH-Serumspiegel vor Injektionsbeginn, der von der Zeit -6o Minuten (11,7 ng/ml) zu einem peak bei -3o Minuten (24,3 ng/ml) anstieg und dann charakteristisch über 6o - 75 Minuten auf Basalwerte abfiel. Eine Medikamenteneinnahme (z.B. Weckamin oder Antidepressivum) vor Versuchsbeginn als Ursache dafür ließ sich anamnestisch nach Abschluß der Versuche nicht sicher bestätigen.

Die insgesamt etwas höhere Basalsekretion von HGH bei den weiblichen gegenüber den männlichen Versuchspersonen (siehe Tab.13) steht in Einklang mit der Literatur. (29)

Weiterführende Untersuchungen haben gezeigt, daß wie beim Amphetamin, auch beim Clonidin neurotisch-depressive eine signifikant höhere und endogen- depressive Patienten eine niedrigere HGH-Stimulierbarkeit zeigen.(42)
Bei schizophrenen Patienten wurde ebenfalls eine veränderte HGH-Antwort auf Apomorphin festgestellt.(51)

Damit wäre es denkbar, daß mit dem nebenwirkungsarmen und seit längerer Zeit in der Medizin eingeführten Blutdrucksenker Clonidin ein einfach durchzuführender HGH-Stimulationstest möglich wäre, der 1. eine Früherkennung, 2. eine neuroendokrinologische Differenzierung depressiver und eventuell auch schizophrener Erkrankungen, 3. die Therapiekontrolle solcher Erkrankungen und 4. die Überprüfung neuer Psychopharmaka bezüglich Dosierung und Wirksamkeit ermöglichte.

7. Zusammenfassung

An fünf gesunden, nüchternen, nichtrauchenden Versuchspersonen im Alter zwischen 2o und 3o Jahren wurde gezeigt, daß nach der Injektion einer therapeutisch wirksamen Dosis von o,15o mg des Blutdrucksenkers Clonidin (Catapresan^{R}) eine Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration im Serum von basal unter 4 ng/ml bis auf Werte von 42 ng/ml eintritt. Die Maxima der Wachstumshormonkonzentration liegen dabei in der Zeit 3o bis 6o Minuten nach Clonidingabe.

Nach Placebogabe im einfachen Blindversuch und während Nikotingenuß fand sich keine HGH-Stimulierbarkeit durch Clonidin.

Da die Wachstumshormonkonzentration unter bestimmten Bedingungen (kein Stress, keine Medikamente, keine Erhöhung der Körpertemperatur, keine Hypoglykämie) alphaadrenerg gesteuert wird, und Clonidin über zentrale alphaadrenerge Rezeptoren wirkt, kann gefolgert werden, daß die Stimulierbarkeit von HGH durch Clonidin Auskunft geben kann über die Baschaffenheit bzw. Reagibilität eines(hypothalamischen) zentralen noradrenergen Rezeptors.

Weiterführende Untersuchungen mit Clonidin bei depressiven und Apomorphin bei schizophrenen Patienten haben eine veränderte HGH-Antwort gegenüber normalen Versuchspersonen ergeben.

Möglicherweise ist hier ein einfacher Stimulationstest für Diagnose und Therapiekontrolle depressiver und unter Umständen auch schizophrener Erkrankungen gegeben.

8. Literaturverzeichnis

1. Abramson, E.A., Arkri, R.A., Woeber, K.A.

Effects of propanolol on the normal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia
Lancet 2, 1386-1388, 1966

2. Altman, N., Sachar, E.J., Gruen, P.H., Halpern, F., Eto, S.

Reduced plasma LH-concentrationes in postmenopausal depressed women
Psychosom. Med 37, 364-376, 1975

3. Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T., Hökfelt, B., Rydin, C., Svensson, T.

Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine
Life Sci. 9, 513-523, 1970

4. Anden, N.E., Rubenson, A., Fuxe, K., Hökfelt, T.

Evidence for dopamin receptor stimulation by apomorphine
J. Pharm. Pharmacol. 19, 627-628,, 1967

5. Auterhoff, H.

Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, S. 37o, Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1968

6. Blackard, W.G., Heidingsfelder, S.A.

Adrenergic receptor control mechanisms for growth hormone secretion

J. Clin. Invest. 47, 1407-1414, 1968

7. Bloch, R., Bousquet, P., Felman, J., Schwartz, J.

The mechanism of action of clonidine
in "Frontiers in Catecholamine Research", Usdin, E., Snyder,S., (eds.), 853-857, Pergamon Press New York, Toronto, Oxford, Sidney, Braunschweig, 1973

8. Boyd, A.E., Lebovitz, H.E., Pfeiffer, J.B.,

Stimulation of human growth hormone secretion by L-DOPA
New Engl. J. Med. 283, 1425-1429, 1970

9. Brod, J., Horbach, L., Just, H., Rosenthal, J., Niculescu, R.

Acute effects of clonidine on central and peripheral haemodynamics and plasma renin activity
Europ. Journal of Clin. Pharmacol. 4, 107-114, 1972

10. Catt, K., Tregear, G.W.

Solid phase radioimmunoassay in antibody coated tubes
Science, 158, 1570-1572, 1967

11. Brown, W.A., Krieger, F., van Woert, M.H., Ambani, L.M.

Effect of apomorphine on Growth hormone release in humans
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 463-465, 1973

12. Brown, W.A., Krieger, F., van Woert M.H., Ambani, L.M.

Dissociation of growth hormone and cortisol release following apomorphine
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 1127-1130, 1974

13. Endo, M.

Plasma growth hormone levels during insuline hypoglycaemia in atypical psychosis
Folia Endocrin. Jap. 45, 1295-1296, 1970

14. Ehrhardt, F.W.

Prinzip und Anwendungsgebiete des Radioimmunoassays im Klinischen Laboratorium
D. Krhs. Arzt 50, 971-976, 1977

15. Ernst, A.M.

Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats
Psychopharmacologia 10, 316-323, 1967

16. Ettigi, P., Lal, S., Martin, J.B., Friesen, H.G.

Effects of sex, oral contrceptives and glucose loading on apomorphine-induced growth hormone secretion
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 1094-1098, 1975

17. Finkelstein, J.W., Kream, J.L., Hellman, L.

Sulfation factor (somatomedin); an explanation for continued growth in the absence of immunoassayable growth hormone in patients with hypothalamic tumors
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 13-17, 1972

18. Fleischer, N., Guillemin, R.

Clinical applications of hypothalamic releasing factors
Adv. Intern. Med. 18, 303-323, 1972

19. Gagliardino,J.J., Bailey, J.D., Martin, J.M.

Effects of vasopressin on serum levels of human growth hormone
Lancet´1, 1357-1358,1967

20. Ganong, W.F.

Medizinische Physiologie, S.378-383
Springer Verlag, 1971

21. Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R.S.

Immunoassay of human growth hormone in plasma
Nature, London, 199, 784-787, 1963

22. Graubner, W., Wolf, M.

Kritische Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorids
Arzneimittelforschung 16, 1055-1058, 1960

23. Höefke, W., Kobinger, W.

Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-HCL, einer neuen antihypertensiven Substanz
Arzneimittelforschung 16, 1038-1050, 1966

24. Imura, H., Kato,Y., Ikeda, M., Morimoto, M., Yawota, M.

Effect of adrenergic blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunreactive insulin and blood free fatty acidlevels in man
J. Clin. Invest. 50, 1069-1079, 1971

25. Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Imura, H.

Effect of nicotine on the secretion of growth hormone and prolactin in rats
Neuroendocrinologia 16, 237-242, 1974

26. Kobinger, W., Pichler, L.

Evidence for direct alphaadrenoceptor stimulation of effector neurons in cardiovascular centers by clonidine
Europ. J.Pharmacol. 27, 151-154, 1974

27. Kobinger, W., Walland, A.

Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2,6-Dichlorphenylamino) -2-imidazolinhydrochlorid,
Arzneimittelforschung 17, 292-300, 1967

28. Karlson, P.

Kurzes Lehrbuch der Biochemie, S. 326
Thieme Verlag, 1972

29. Glick, S.M., Goldsmith, S.

The physiology of growth hormone secretion
in "Growth Hormone", Pecile, A., Müller, E.E., (eds.)
Intern. Congress Series 158, Excerpta Medica, Amsterdam, 84-88, 1968

30. Kohler, P.Ø., Ø'Malley, B.W., Rayford, P.L., Lipsett, M.B. Odell, W.P.

Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones. Observationes on the usefullness of growth hormone response in the detection of pituitary disease
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 219-226, 1967

31. Krieger, D.T. , Glick, S.M.,

Growth hormone and cortisol responsiveness in Cushing's syndrome: relation to a possible central nervous etiologie
Am. J. Med. 52, 25-40, 1972

32. Laakman, G., Schumacher, G., Benkert, O., v.Werder, K.

Stimulation of growth hormone by desimipramin and chlorimipramin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 1010-1013, 1977

33. Lal, S., CE de la Vega, Sourkes, T.L., Friesen, H.G.

Effect of apomorphin on human growth hormone secretion
Lancet 2, 661, 1972

34. Lal, S., CE de la Vega, Sourkes, T.L., Friesen, H.G.

Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719-724, 1973

35. Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N.

Reduced growth hormone responses to Amphetamine in endogenous depressive patients, studies in normal, reactive and endogenous depressive, schizophrenic and chronic alcoholic subjects
Arch. Gen. Psychatry Vol. 33, 1371-1375, 1976

36. Laslo, J., Harlan, W.R., Klein, R.F., Kishner, N. Estes, E.H.jr., Bogdonoff, M.D.

The effect of 2-deoxy-D-glucose infusions on lipid and carbohydrate metabolism in man
J. Clin. Invest. 40, 171-176, 1961

37. Liuzzi, A., Chiodini, P.G., Botalla, L.

Inhibitory effects of L-Dopa on GH release in acromegalic patients
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 941-943, 1972

38. Martin, J.B.,

Neural regulation of growth hormone secretion
N. Engl. J. Med. 288, 1384-1393, 1973

39. Martin, J.B., Lal, S., Tobis, G., Friesen, H.G.

Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolactin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 180-182, 1974

40. Malacara, J.M., Valverde, R.C., Reichlin, S., Bollinger, J.

Elevation of plasmaradioimmunoassayable growth hormone in the rat by porcine hypothalamic extract
Endocrinology, 91, 1189-1198, 1972

41. Malarkey, W.B., Jacobs, L.S., Daughaday, W.H.

Levodopa supression of prolactin in nonpuerperal galactorrhoea
N. Engl. J. Med., 285, 1160-1163, 1971

42. Mattusek, N., Ackenheil, M., Hippius, H., Müller, F. Schröder, H.-Th., Schultes, H., Wasilewski, B.

Effect of clonidine on growth hormone release in psychatric patients and controls
Psychatey Research 2, 25-36, 1980

43. Meyer, V., Knobil, E.

Stimulation of growth hormone secretion by vasopressin in the rhesus monkey
Endocrinology 79, 1016-1018, 1966

44. Mims, R.B., Scott, C.L., Modebe, O.M., Bethune, J.E.,

Prevention of L-Dopa-induced growth hormone stimulatin by hypoglycaemia
J. Clin Endocrinol. Metab. 37, 660-663, 1973

45. Müller, E.E.

Brain monoamines participation in the control of growth hormone secretion in different animal species
in " Frontiers in Catecholamine Research", Usdin, E., Snyder, S., (eds.), 835-841, Pergamon Press New York, Toronto, Oxford, Sidney, Braunschweig 1973

46. Niall, H.D.

Revised primary structure for human growth hormone
Nature, New Biology 230, 90-91, 1971

47. Polak, J.M., Grimelius, L., Pearse, A.G.E., Bloom, S.R.

Growth hormone release-inhibiting (peptide) hormone in gastrointestinal and pancreatic D-cells
Lancet, 1220-1222, 1975/I

48. Rehbinder, D., Deckers, W.

Untersuchungen zur Parmakokinetik und zum Metabolismus des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorid
Arzneimittelforschung 19, 169-176, 1969

49. Roos, B.E.

Decrease of homovanillinic acid as evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine in the neostriatum of the rat
J. Pharm. Pharmacol. 21, 263-264, 1969

50. Roth, J., Glick, S.M., Cuatrecasas, P., Hollander, C.S.

Acromegaly and others disorders of growth hormone secretion
Ann Internal Med. 66, 760-788, 1967

51. Rotrosen, J., Angrist, B., Gershan, S., Paquin, J., Brauchey L., Oleshansky, M., Halpern, F., Sachar, E.

Neuroendocrinic effect of apomorphine
Caracterization of response patterns and applications to schizophrenia research
Brit. J. Psychat. 135. 444-456, 1979

52. Sachar, E,J., Finkelstein, J., Heelman, L.

Growth hormone responses in depressive illness; response to insuline tolerance-test
Arch. Gen. Psychat. 25, 263-269, 1971

53. Sachar, E.J., Roffwarg, H.P., Gruen, P.H., Altman, N. Sassui, J.

Neuroendocrinic studies of depressive illness
Paper for the Anna Monica Award 1975

54, Sachar, E.J.

Corticosteroids in depressive illness. A longitudinal psychoendocrinic study
Arch. Gen. Psychat. 17, 554-567, 1967

55. Sachar, E.J., Hellman, L., Fukushima, D.K., Gallagher, T.F.

Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification
Arch Gen Psychat.23, 289-298, 1970

56. Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P., Halpern, F.X. Fukushima, D.K., Gallagher, T.F.

Disrupted 24-hour patterns of cortisolsecretion in Psychotic Depression
Arch. Gen.Psychat. 28, 19-24, 1973 b

57. Sandberg, H., Roman, L., Zavodnick, J., Kupers, N.

The effect of smoking on serum somatotropin, immuno-reactive insulin and blood glucose levels of young adult males
J. Pharmacol. exp. Ther. 184, 787-791, 1973

58. Schalch, D.S.

The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insuline secretion on man
J. Lab. Clin. Med. 69, 256-269, 1967

59. Schauder, P.

Somatostatin, seine Bedeutung für die Glucohomöostase, Ferdinand Bertram Preis Vorlesung, Gießen 1980 in "diabetes report", Hoechst AG und Böhringer Mannheim GMBH (Hrsg.) 2, 1-2, 1980

60. Shaywitz, B.A., Finkelstein, J., Hellman, L.

Growth hormone in newborne infants during sleep-wake periods
Pediatrics 48, 103-109, 1971

61. Starke, K., Altman, F.,

Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: an action on prejunctional alpha-receptors
Neuropharmacology 12, 339-347, 1973

62. Starke, H., Schuemann, H.J.

Zur peripheren sympathikushemmenden Wirkung des Clonidins
Experientia 27/1, 70-71, 1971

63. Svensson, T.H., Bunney, B.S., Aghajanian, G.K.

Inhibition of both noradrenergic and serotoninergic neurons in brain by the alpha adrenergic agonist clonidine
Brain Research 92, 291-306, 1975

64. Tausk, M.

Pharmakologie der Hormone, S. 167-172
Thieme Verlag, 1973

65. Toivola P.T.K., Gall, J.J.

Central adrenergic regulation of growth hormone secretion in baboons
Intern. J. Neuroscience 4, 53-63, 1972

66. Werner, W., Rey, H.G., Wielinger, F.

Bestimmung der Blutglucose nach der GOD-Perid Methode
Z. Analyt. Chem. 252, 224-228, 1970

67. Wing L.M.H., Reid, J.L., Davies, D.S., Dargie, H.J., Dollery, C.T.

Apparent resistance to hypotensive effect of clonidine
Brit. med. J. 1, 136-138, 1977

68. Yalow, R.S., Berson, S.A.

Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157-1175, 1960

Lebenslauf

Ich, Franz Krupar, wurde am 5.7.1948 als Sohn des Arztes für Allgemein- und Arbeitsmedizin Dr. med. Franz Krupar und seiner Ehefrau Angelica in Peiting/ Obb. geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in Peiting und des Gymnasiums in Weilheim legte ich dort 1967 das Abitur ab.
Anschließend studierte ich Physik an der Technischen Universität München und legte 1969 das Vordiplom I ab. 1970 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximiliansuniversität München und schloß im Juli 1976 mit dem Staatsexamen ab. Meine Famulaturen verbrachte ich in einer chirurgischen und einer internistischen Privatklinik in München, an der 1. Frauenklinik und am pathologischen Institut der Universität München, sowie an der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankheiten, Höhenried.
Nach der Medizinalassistentenzeit in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie, der Approbation im Juli 1977 und Vertretung einer Allgemeinpraxis war ich ab Januar 1978 in einer Laborpraxis in München tätig; seit Oktober 1979 bin ich als Assistent am Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene im Klinikum der TU, rechts der Isar tätig.